科学技術総合

脳と腸　密接に相互影響

東北医科薬科大学薬学研究科のジェン・モンさん（大学院生）、福田友彦准教授、顧建国（グ・チェゴ）教授らの研究グループは、焼津水産化学工業（片山達代表取締役）と共同で、海藻などに含まれる単糖「L－フコース」の経口投与が鬱様行動を軽減し、海馬における神経炎症を抑制することをマウスで明らかにしたと8月20日発表した。CSDS（慢性社会的敗北ストレス）によって誘導された結腸の炎症もL－フコースの投与により改善したことから、L－フコースの代謝が脳腸軸を介してストレス応答に関与する可能性が示された。新たな鬱病の治療戦略となる可能性がある。成果は「Frontiers in Immunology」7月30日付に掲載された。

慢性的なストレスは脳の糖鎖発現低下と神経炎症を引き起こし鬱病のリスクを高めているが、脳内のフコース代謝（糖鎖の合成）の異常と鬱病との関連は解明されていなかった。

L－フコースは天然に存在する六炭糖で、6－デオキシ－ガラクトースとも呼ばれる。褐藻類に含まれる多糖類フコイダンの主要な構成成分であることが知られている。

これまで研究グループは糖転移酵素の一つであるα1，6－フコシルトランスフェラーゼ（Fut8）欠損マウスを用いて、コアフコシル化糖鎖が減少すると脳の免疫系を担うミクログリアの過剰な活性化など炎症反応に対する脆弱性をもたらすことを明らかにしていた。またコアフコシル糖鎖が減少したマウスは、鬱様行動が誘導されるまでの期間が野生マウスと比較して有意に短縮されるが、L－フコースの投与で改善することを明らかにしていた。

一方でこのフコース代謝機構はよくわかっていなかった。そこで今回、慢性社会的敗北ストレス（CSDS）が脳および末梢組織に与える影響と、それに対するL－フコースの作用を調べた。

脳の糖鎖発現低下で鬱病リスク

東北医科薬科大・焼津水産化学工業

CSDS鬱病モデルは雄マウスの縄張り本能を利用した鬱病の動物モデルで、ヒトの対人関係（社会性）の挫折・いじめなどをよく再現するモデルと考えられている。

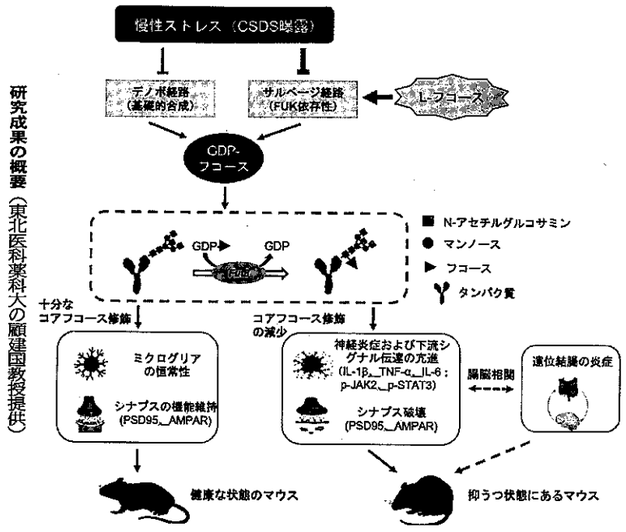
L－フコースを投与して、コアフコース糖鎖を増加させると脳内の神経炎症を抑制できた。また鬱病の脳内メカニズムで重要とされるAMPA受容体サブユニット3やPSD95などのシナプスタンパク質の減少を回復させた。

さらにCSDSは海馬のGDP－フコース量を低下させ、フコシル化を阻害することがわかった。

これはGDP－フコースの生合成経路のFUK4やFPGT4といった酵素の発現低下と関連しており、フコース代謝異常はL－フコース投与により改善されたが、逆に、フコシル化阻害剤2FFはGDP－フコース量や関連酵素の発現を抑制し、鬱病と神経炎症を悪化させた。

脳腸相関にも注目し、CSDSが多数の免疫細胞が常在し、過剰な炎症を防ぐための寛容を維持している遠位結腸でも炎症性サイトカインの発現を増加させ末梢炎症が誘導されることを明らかにした。

これに対し、海藻由来食品素材MF30の経口投与が、海馬と結腸の両方で炎症を抑制することがわかった。



研究成果の概要（東北医科薬科大の顧建国教授提供）

顧建国教授の話「Fut8は、21年前に私が在籍していた大阪大学医学部の谷口直之教授の研究室で精製・クローニングされ、欠損マウスが作製されました。その後、東北医科薬科大学でFut8の低下が脳の慢性炎症を引き起こすことを明らかにしました。今回、鬱病モデルマウスにおいて、L－フコースの経口投与が鬱病の予防および治療効果を示すことができました。今後、臨床応用に向けて詳細な分子機序の解明を目指します。L－フコースは海藻やモズクなどに豊富に含まれています。鬱病の予防・治療に資する新たな機能性食品や医薬品の開発が期待されます」

海藻含有のL－フコースが慢性的なストレスを緩和

タンパク質構造の変化

従来困難だった予測可能に

分子研が新手法開発

分子科学研究所／総合研究大学院大学の大貫隼助教、岡崎圭一准教授の研究グループは、タンパク質構造を予測するAlphaFoldで予測構造間の斥力を導入する方法を新たに開発し、従来のAlphaFoldでは困難だったタンパク質の構造変化を予測することに成功した。JACS Auにオンライン掲載された。

AlphaFoldは、高精度なアミノ酸配列から、タンパク質の構造を予測できるモデルとして高く評価されており、開発者のジョン・ジャンパー博士とデミス・ハサビス博士には2024年にノーベル化学賞が授与された。しかし、AlphaFoldには多くのタンパク質で特定の構造しか予測できないため、タンパク質が機能する際の複数構造間の構造変化については対応できない。

研究で対象とした最新版AlphaFold3（AF3）では、画像生成等でも利用されるAI技術である拡散生成モデルが構造予測に用いられている。この拡散生成モデルでは、タンパク質を構成する原子がノイズによってばらばらに散らばった初期状態を作り出し、そこからノイズを除去して原子をより存在確率の高い位置へと動かしていく。確率の高い位置はエネルギーの低い位置に相当する。つまり拡散生成モデルは、エネルギーの勾配に沿って原子を動かし低エネルギーとなる折り畳み構造を見つけ出す。

AF3が特定の構造ばかり予測してしまう問題は、その構造が他の構造に比べて低いエネルギー状態であることが原因となっている。そこで研究グループは、AF3での構造予測を複数回繰り返し、過去に予測した構造の原子配置に次の予測が近づくとエネルギーが高くなるようなバイアスエネルギー項を導入した。このバイアスを拡散生成モデルに導入することで、タンパク質構造を予測する過程で過去の予測構造に近づくことを嫌う力（斥力）が働き、他の構造の探索が促進されることを明らかにした。

斥力導入でAI技術「AlphaFold」の課題解決

このような斥力バイアスを導入した方法（AF3－ReD）により、様々なタンパク質の構造変化を予測できることが明らかになった。一例として、アデノシン三リン酸（ATP）合成酵素を構成するF1βサブユニットの構造予測をした。F1βは通常ATP結合部位が開いた構造をとるが、ATPが結合すると閉じた構造へと変化する。しかし、AF3では、ATPと結合したF1βでも開いた構造が予測されてしまう。それに対して、AF3－ReDは、開構造、閉構造、さらにその中間にあたる構造まで幅広く探索できる。このように、予測構造間の斥力を導入することで従来のAlphaFoldでは困難であった構造変化を予測することが可能になった。

この研究で開発したAF3－ReDによってタンパク質の多様な構造を高速かつ高精度に予測することが可能となった。今後、この予測構造を出発点として分子動力学シミュレーションを行うことで、時間とともに構造変化をどのように移り変わっていくのか調べることも効率的に実施できると考えられる。また、拡散生成モデルは、新規のタンパク質や薬剤候補分子のデザインでも近年活用されている。今回導入した斥力バイアスをこうしたデザインにも応用することで、生成されるタンパク質や薬剤候補分子の多様性を高め、これまで得られにくかった新たな候補を探索できるようになると期待される。

分布を非標識で可視化する新たな手法を示したものであり、将来的には神経変性疾患のメカニズム解明や創薬研究への応用が期待される。

また、赤外線を利用するため、可視光を用いるオプトジェネティクスなどの光操作技術と干渉しにくく、「生体機能を光で操作しながら、分子状態を赤外線で観察する」という新しい生命計測手法への発展も期待される。

研究グループは今後、アルツハイマー病などの神経変性疾患に関連するアミロイドタンパク質を発現する線虫モデルに応用し、タンパク質凝集の形成過程を非標識で観察する研究への展開を目指すという。

生きた線虫のタンパク質構造分布　赤外線で可視化

名古屋工業大学工学専攻生命・物質化学プログラム博士前期課程2年の脇田和佳さん、生命・応用化学類の錦野達郎助教、古谷祐詞准教授、大阪公立大学大学院理学研究科の小柳光正教授、寺北明久教授らの研究グループは、モデル生物の線虫を生きたまま赤外イメージングし、タンパク質の構造分布を可視化する技術を開発した。ACS Omegaに掲載された。

これまで、生体内のタンパク質や脂質を観察するためには、蛍光色素や蛍光タンパク質を用いた蛍光顕微鏡が主に使われてきた。しかし、これらの方法では分子を人工的に標識する必要があり、生体本来の状態に影響を与える可能性がある。

赤外イメージングは、生体分子が持つ固有の赤外線吸収を利用して、タンパク質や脂質を染色なしで可視化できる技術として注目されているが、生体内に多く含まれる水が赤外線を強く吸収することや、生物が測定中に動いてしまうことが大きな課題だった。

研究グループは、生きた線虫を赤外イメージングするために、水による赤外線吸収と線虫の運動という2つの課題を解決した。

まず、水の影響を抑えるため、通常の水（H_2^1O）の代わりに重水（D_2^2O）を用いたバッファーを使用した。さらに、線虫の運動を一時的に停止させるためにアジ化ナトリウムを利用し、測定後には運動や増殖能力が回復する条件を確立した。

赤外イメージングには、フーリエ変換赤外（FT－IR）顕微鏡と焦点面アレイ（FPA）検出器を用い、線虫1匹の赤外スペクトル画像を数分程度で取得することに成功した。得られたスペクトルから、脂質やタンパク質の分布を可視化し、小腸付近に脂質が多く分布する様子などが確認された。

さらに、タンパク質由来のアミドIバンドを二次微分解析することで、タンパク質のαヘリックス構造とβシート構造に由来する成分を分離し、それぞれの空間分布を可視化した。その結果、線虫頭部ではβシート構造の割合が低いことがわかった。これは、頭部の咽頭筋に、αヘリックス構造を多く含むミオシンやアクチンなどの筋肉タンパク質が豊富に存在することを反映していると考えられる。

開発した技術は、生きた生物の体内におけるタンパク質や脂質の分布だけでなく、タンパク質の構造の違いまで非標識で可視化できる点に大きな特徴がある。タンパク質の構造異常は、アルツハイマー病やプリオン病など、多くの神経変性疾患と深く関係している。特に、βシート構造が積み重なって形成されるアミロイド凝集体は、病気の発症や進行に関与すると考えられている。この研究は、生体内におけるタンパク質構造の空間

名工大・大阪公立大

神経変性疾患解明や創薬研究応用に期待